

**JP10212271**

Publication Title:

**N-SUBSTITUTED BENZOYLAMINE DERIVATIVE, MEDICINE CONTAINING THE SAME AND INTERMEDIATE FOR PRODUCING THE SAME COMPOUND**

Abstract:

Abstract of JP10212271

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject new compound useful as a preventive and treating agent for gastrointestinal tract motion disorders such as indefinite complaint of the upper abdomen, nausea, vomiting, heartburn, anorexia, abdominal pain, feeling of fullness of abdomen, chronic gastritis, regurgitant esophagus cancer and postgastrectomy syndrome, alleviated in side effects. **SOLUTION:** This compound is represented by formula I [R1 to R3 are each H, hydroxy, a lower alkyl, etc.; R<4> is H to a lower alkyl; X is furyl, thienyl, etc.; (m) is 0-2; Y is imino or oxygen; (n) is 2-4; Z is a mono or di-lower alkylamino, etc.], e.g. 2-[N-3,4-dimethoxybenzoyl)aminomethyl]-4-[[2-[(2-imidazolidinidene)imino]-ethyl]aminocarbonyl-1,3-thiazole. The compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound of formula II (U is a halogen, hydroxyl or an alkoxy) with a compound of formula III (V is the same as U) and reacting the resultant compound with a compound represented by the formula T-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z [Y is Ra NH (Ra is H or an alkyl) or hydroxy]. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

---

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-212271

(43)公開日 平成10年(1998)8月11日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 07 C 237/42  
A 61 K 31/165  
31/34  
31/38  
31/42

識別記号  
F I  
C 07 C 237/42  
A 61 K 31/165  
31/34  
31/38  
31/42

審査請求 未請求 請求項の数10 FD (全 32 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-31371

(22)出願日 平成9年(1997)1月31日

(71)出願人 000108339  
ゼリア新薬工業株式会社  
東京都中央区日本橋小舟町10番11号

(72)発明者 長澤 正明  
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1  
ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 浅見 一保  
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1  
ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 堀越 洋一郎  
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1  
ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

最終頁に続く

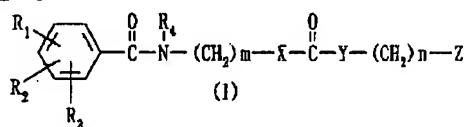
(54)【発明の名称】 N-置換ベンゾイルアミン誘導体、それを含有する医薬及び該化合物の製造中間体

(57)【要約】

【課題】上腹部不定愁訴、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎等に対する予防・治療薬として、消化管運動改善作用を持つ薬剤が期待されている。

【解決手段】下記一般式(I)

【化1】

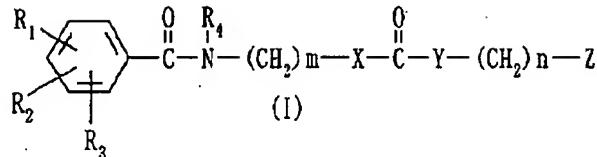


チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フェニル基、ビリジル基等を示し；mは0～2の整数を示し；Yはイミノ基又は酸素原子等を示し；nは2～4の整数を示し；Zはモノ又はジー低級アルキルアミノ基等を表す。」で表される本発明のN-置換ベンゾイルアミン誘導体は強い消化管運動亢進作用を有し、かつ安全性も高いことから優れた消化管運動改善剤として有用である。

【式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基等を示し；R<sub>4</sub>は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソ

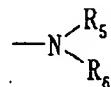
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)



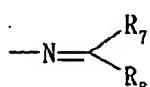
[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、ハロ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキルカルボニル基若しくは低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルカルボニルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニアミノ基、ホルミルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノアルキルアミノ基、1-ウレイド基又は2-ビロリルイミノ基を示すか、またR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい；R<sub>4</sub>は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはハロゲン原子若しくは低級アルキル基が置換していてもよいフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フェニル基又はピリジル基を示し；mは0～2の整数を示し（但しXがハロゲン原子若しくは低級アルキル基が置換していてもよいチアゾリル基であるときは、mは1又は2の整数を示す。）；Yは低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基又は酸素原子を示し；nは2～4の整数を示し；Zは下式

## 【化2】



(式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基又は低級アルコキシアルキル基を示す。)で示される基又は下式

## 【化3】



(式中、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基又はヒドロキシカルボニル低級アルキル基を示すか、またR<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>は一緒になって含窒素飽和若しくは不飽和複素環式基を形成してもよい。)で示される基を表す。]で表されるN-置換ベンゾイルアミン誘導体又は

## 【化1】

その塩。

【請求項2】 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基又はシアノ基である請求項1記載のN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩。

【請求項3】 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基又はシアノ基であり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>が同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である請求項1記載のN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩。

【請求項4】 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基又はシアノ基であり、Zがイミダゾリニルイミノ基である請求項1記載のN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩。

【請求項5】 請求項1～4のいずれかに記載のN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項6】 請求項1～4のいずれかに記載のN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩を有効成分として含有する消化管運動障害の予防・治療剤。

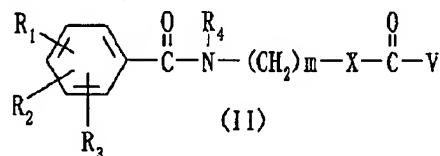
【請求項7】 請求項1～4のいずれかに記載のN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩を有効成分として含有する上腹部不定愁訴、恶心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎、胃切除後症候群の予防・治療剤。

【請求項8】 請求項1～4のいずれかに記載のN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩及び医薬用担体を含有する医薬組成物。

【請求項9】 消化管運動障害の予防・治療剤である請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】 一般式(II)

## 【化4】



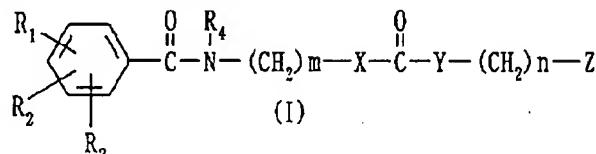
[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一又は異なって水素原

子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、ハロ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキルカルボニル基若しくは低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルカルボニルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ホルミルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノアルキルアミノ基、1-ウレイド基又は2-ピロリルイミノ基を示すか、またR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい；R<sub>4</sub>は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはハロゲン原子若しくは低級アルキル基が置換していてもよいフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フェニル基又はピリジル基を示し；mは0～2の整数を示し（但しXがハロゲン原子若しくは低級アルキル基が置換していてもよいチアゾリル基であるときは、mは1又は2の整数を示す。）；Yはハロゲン原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す。]で表される置換ベンゾアミド誘導体又はその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、消化管運動改善作用を有する新規なN-置換ベンゾイルアミン誘導体、そ



【0005】式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、ハロ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキルカルボニル基若しくは低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルカルボニルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ホルミルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノアルキルアミノ基、1-ウレイド基又は2-ピロリルイミノ基を示すか、またR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい；R<sub>4</sub>は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはハロゲン原子若しくは低級アルキル基が置換していてもよいフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フェニル基又はピリジル基を示し；mは0～2の整数を示し（但しXがハロゲン原子若しくは低級アルキル基が置換していてもよいチアゾリル基であるときは、mは1又は2の整数を示す。）；Yは低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基又は酸素原子を示し；nは2～4の整数を示し；Zは下式

れを含有する医薬及び該化合物の製造中間体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、消化管運動障害の治療剤としては、ドンペリドン、メトクロラミド等の抗ドバミン薬、マレイン酸トリメチチニン等のオピエート作動薬、シサブリド等のうHT<sub>3</sub>拮抗・5HT<sub>4</sub>作動薬、塩化アセチルコリン等のアセチルコリン作動薬等が臨床に用いられている。また、このほかにも消化管運動障害の治療を目的として数多くの消化管運動改善剤の探索がなされている（特開平1-313424号公報、特開平3-163074号公報、特開平4-279581号公報）。

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、必ずしも十分な消化管運動改善作用をもたらすものではなく、また十分な効果を有する薬剤であっても前記各作用機序に起因する副作用が懸念され、必ずしも満足のいくものではなかった。したがって、消化管運動改善作用に優れかつ副作用を軽減した薬剤の開発が望まれていた。

## 【0003】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる実情に鑑み銳意検討した結果、特定のベンゾイルアミン誘導体が優れた消化管運動改善作用を有し、また副作用を軽減することを見い出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は下記一般式（I）

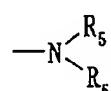
## 【0004】

## 【化5】

【0006】

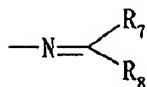
【化6】

【0007】（式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基又は低級アルコキシアルキル基を示す。）で示される基又は下式



【0008】

【化7】



【0009】(式中、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基又はヒドロキシカルボニル低級アルキル基を示すか、またR<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>は一緒になって含窒素飽和若しくは不飽和環状基を形成してもよい。)で示される基を表す。】で表されるN-置換ベンゾイルアミン誘導体又はその塩に関する。

【0010】また、本発明は前記N-置換ベンゾイルアミン誘導体(Ⅰ)又はその塩を有効成分として含有する医薬に関する。

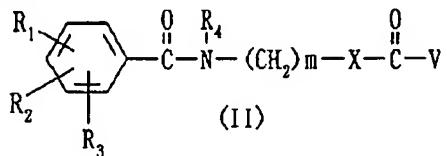
【0011】さらに、本発明は前記N-置換ベンゾイルアミン誘導体(Ⅰ)又はその塩を有効成分として含有する上腹部不定愁訴、恶心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎、胃切除後症候群等の消化管運動障害の予防・治療剤に関する。

【0012】さらにまた、本発明は前記N-置換ベンゾイルアミン誘導体(Ⅰ)又はその塩及び医薬用担体を含有する医薬組成物に関する。

【0013】さらにまた、本発明は前記N-置換ベンゾイルアミン誘導体(Ⅰ)の製造中間体として有用な下記一般式(Ⅱ)

【0014】

【化8】



【0015】(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、X、mは前記と同意義を示し、Vはハロゲン原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す。)で表される置換ベンズアミド誘導体又はその塩に関する。

【0016】本発明において、「低級」とは炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状の炭素鎖を意味する。したがって、「低級アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルキル基(以下、「C<sub>1-6</sub>アルキル」ということがある。)、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、イソベンチル基、tert-ベンチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ネオベンチル基、1-エチルプロピル基、シクロベンチル基、ヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-メチル-1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルコキシ基は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルコキシ基である。

【0017】また、「低級アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルコキシ基(以下、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」ということがある。)、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロブトキシ基、ベンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、イソベンチルオキシ基、tert-ベンチルオキシ基、1, 2-ジメチルブロボキシ基、ネオベンチルオキシ基、1-エチルブロボキシ基、シクロベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルベンチルオキシ基、2-メチルベンチルオキシ基、3-メチルベンチルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブチル基、1-メチル-1-エチルプロボキシ基、1-エチル-2-メチルブロボキシ基、1, 1, 2-トリメチルブロボキシ基、1, 2, 2-トリメチルブロボキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルコキシ基は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルコキシ基である。

【0018】本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0019】「ハロ置換低級アルキル基」とは、前記「ハロゲン原子」が1個以上置換した低級アルキル基を意味し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、ヨードメチル基、ジヨードメチル基、トリヨードメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1, 1, 2-テトラフルオロエチル基、ベントフルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、1, 1-ジクロロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、1, 1, 2

ートリクロロエチル基、1, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、1, 1, 2, 2-テトラクロロエチル基、1, 2, 2, 2-テトラクロロエチル基、ベンタクロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-ブロモエチル基、1, 1-ジブロモエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、1, 1, 2-トリブロモエチル基、1, 2, 2-トリブロモエチル基、2, 2, 2-トリブロモエチル基、1, 1, 2, 2-テトラブロモエチル基、ベンタブロモエチル基、1-ヨードエチル基、2-ヨードエチル基、1, 1-ジヨードエチル基、1, 2-ジヨードエチル基、2, 2-ジヨードエチル基、1, 1, 2-トリヨードエチル基、1, 2, 2-トリヨードエチル基、1, 1, 2, 2-テトラヨードエチル基、ベンタヨードエチル基、1-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、3-フルオロプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3-ベンタフルオロプロピル基、ヘptaフルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、3, 3, 3-トリクロロプロピル基、2, 2, 3, 3-ベンタクロロプロピル基、ヘptaクロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-ブロモプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、1-ヨードプロピル基、2-ヨードプロピル基、3-ヨードプロピル基、2, 3-ジヨードプロピル基等が挙げられる。このうち、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基が特に好ましい。

【0020】「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、ヒドロキシ基が1個置換した低級アルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシクロロプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシ-2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシ-1, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシベンチル基、2-ヒドロキシベンチル基、3-ヒドロキシベンチル基、4-ヒドロキシベンチル基、5-ヒドロキシベンチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-4-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-4-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルブチル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシヘキシル基、4-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-5-メチルペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-5-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-5-メチルペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基等が挙げられる。このうち、ヒドロキシ-C<sub>4</sub>アルキル基が特に好ましい。

【0021】「ヒドロキシカルボニル低級アルキル基」とは、ヒドロキシカルボニル基が1個置換した低級アルキル基を意味し、例えばヒドロキシカルボニルメチル基、1-ヒドロキシカルボニルエチル基、2-ヒドロキシカルボニルエチル基、1-ヒドロキシカルボニルプロピル基、2-ヒドロキシカルボニルプロピル基、3-ヒドロキシカルボニルプロピル基、1-ヒドロキシカルボニルプロピル基、2-ヒドロキシカルボニルプロピル基、1-ヒドロキシカルボニル-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシカルボニルシクロプロピル基、2-ヒドロキシカルボニルシクロプロピル基、1-ヒドロキシカルボニルブチル基、2-ヒドロキシカルボニルブチル基、3-ヒドロキシカルボニルブチル基、4-ヒドロキシカルボニルブチル基、2-ヒドロキシカルボニル-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシカルボニル-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシカルボニル-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシカルボニル-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシカルボニル-3-メチルブチル基、2-ヒドロキシカルボニル-4-メチルブチル基、3-ヒドロキシカルボニル-4-メチルブチル基、4-

ヒドロキシカルボニル-4-メチルブチル基、1-ヒドロキシカルボニルシクロペンチル基、2-ヒドロキシカルボニルシクロペンチル基、3-ヒドロキシカルボニルシクロペンチル基、1-ヒドロキシカルボニルヘキシル基、2-ヒドロキシカルボニルヘキシル基、3-ヒドロキシカルボニルヘキシル基、4-ヒドロキシカルボニルヘキシル基、5-ヒドロキシカルボニルヘキシル基、6-ヒドロキシカルボニルヘキシル基、2-ヒドロキシカルボニル-2-メチルペニチル基、2-ヒドロキシカルボニル-3-メチルペニチル基、2-ヒドロキシカルボニル-4-メチルペニチル基、2-ヒドロキシカルボニル-5-メチルペニチル基、3-ヒドロキシカルボニル-2-メチルペニチル基、3-ヒドロキシカルボニル-3-メチルペニチル基、3-ヒドロキシカルボニル-4-メチルペニチル基、3-ヒドロキシカルボニル-5-メチルペニチル基、4-ヒドロキシカルボニル-2-メチルペニチル基、4-ヒドロキシカルボニル-3-メチルペニチル基、4-ヒドロキシカルボニル-4-メチルペニチル基、4-ヒドロキシカルボニル-5-メチルペニチル基、5-ヒドロキシカルボニル-2-メチルペニチル基、5-ヒドロキシカルボニル-3-メチルペニチル基、5-ヒドロキシカルボニル-4-メチルペニチル基、5-ヒドロキシカルボニル-5-メチルペニチル基、1-ヒドロキシカルボニルシクロヘキシル基、2-ヒドロキシカルボニルシクロヘキシル基、3-ヒドロキシカルボニルシクロヘキシル基、4-ヒドロキシカルボニルシクロヘキシル基等が挙げられる。このうち、ヒドロキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基が特に好ましい。

【0022】「低級アルキルカルボニル基」とは、炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルキルカルボニル基を意味し、「低級アルキルカルボニルオキシ基」としては、炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルキルカルボニルオキシ基を意味する。また、「低級アルキルスルホニル基」とは、炭素数1~6の直鎖、分枝状又は環状のアルキルスルホニル基を意味する。ここで、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基及び低級アルキルスルホニル基における低級アルキル部分としては前記「低級アルキル基」と同様のものが挙げられる。このうち、好ましいアルキルカルボニル基としてはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基等が挙げられ、好ましいアルキルカルボニルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基等が挙げられ、好ましいアルキルスルホニル基としてはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブロビルスルホニル基、イソプロビルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0023】「モノ又はジー低級アルキルアミノ基」と

は、炭素数1~6の直鎖、分枝状又は環状のアルキル基が1又は2個置換したアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、ペニチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、シクロペニチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、1-メチルペニチルアミノ基、2-メチルペニチルアミノ基、3-メチルペニチルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-メチル-1-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、メチルtert-ブチルアミノ基、メチルシクロブチルアミノ基、メチルペニチルアミノ基、メチル(1-メチル)ブチルアミノ基、メチル(2-メチル)ブチルアミノ基、メチルイソペンチルアミノ基、メチルtert-ペンチルアミノ基、メチル(1, 2-ジメチル)ブロピルアミノ基、メチルネオペンチルアミノ基、メチル(1-エチル)ブロピルアミノ基、メチルシクロペニチルアミノ基、メチルヘキシルアミノ基、メチル(1-メチル)ペニチルアミノ基、メチル(2-メチル)ペニチルアミノ基、メチル(3-メチル)ペニチルアミノ基、メチルイソヘキシルアミノ基、メチル(1-エチル)ブチルアミノ基、メチル(1, 1-ジメチル)ブチルアミノ基、メチル(1, 2-ジメチル)ブチルアミノ基、メチル(1, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、メチル(2, 2-ジメチル)ブチルアミノ基、メチル(2, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、メチル(3, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、メチル(1-メチル-1-エチル)ブロピルアミノ基、メチル(1-エチル-2-メチル)ブロピルアミノ基、メチル(1, 1, 2-トリメチル)ブロピルアミノ基、メチル(1, 2, 2-トリメチル)ブロピルアミノ基、メチルシクロヘキシルアミノ基、

【0024】エチルプロピルアミノ基、エチルイソプロ



チル) ベンチルアミノ基、イソブチル (2-メチル) ベンチルアミノ基、イソブチル (3-メチル) ベンチルアミノ基、イソブチルイソヘキシルアミノ基、イソブチル (1-エチル) ブチルアミノ基、イソブチル (2-エチル) ブチルアミノ基、イソブチル (1, 1-ジメチル) ブチルアミノ基、イソブチル (1, 2-ジメチル) ブチルアミノ基、イソブチル (1, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、イソブチル (2, 2-ジメチル) ブチルアミノ基、イソブチル (2, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、イソブチル (3, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、イソブチル (1-メチル-1-エチル) プロピルアミノ基、イソブチル (1-エチル-2-メチル) プロピルアミノ基、イソブチル (1, 1, 2-トリメチル) プロピルアミノ基、イソブチル (1, 2, 2-トリメチル) プロピルアミノ基、sec-ブチルベンチルアミノ基、sec-ブチル (1-メチル) ブチルアミノ基、sec-ブチル (2-メチル) ブチルアミノ基、sec-ブチルイソベンチルアミノ基、sec-ブチル (1, 2-ジメチル) プロピルアミノ基、sec-ブチルネオベンチルアミノ基、sec-ブチル (1-エチル) プロピルアミノ基、sec-ブチルヘキシルアミノ基、sec-ブチル (1-メチル) ベンチルアミノ基、sec-ブチル (2-メチル) ベンチルアミノ基、sec-ブチル (3-メチル) ベンチルアミノ基、sec-ブチルイソヘキシルアミノ基、sec-ブチル (1-エチル) ブチルアミノ基、sec-ブチル (2-エチル) ブチルアミノ基、sec-ブチル (1, 2-ジメチル) ブチルアミノ基、sec-ブチル (1, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、sec-ブチル (2, 2-ジメチル) ブチルアミノ基、sec-ブチル (2, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、sec-ブチル (3, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、tert-ブチルベンチルアミノ基、tert-ブチル (2-メチル) ブチルアミノ基、tert-ブチルイソベンチルアミノ基、tert-ブチル (2-メチル) ヘキシルアミノ基、tert-ブチル (3-メチル) ベンチルアミノ基、tert-ブチル (2-エチル) ブチルアミノ基、tert-ブチル (2, 2-ジメチル) ブチルアミノ基、tert-ブチル (2, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、tert-ブチル (3, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、シクロブチルベンチルアミノ基、  
【0027】シクロブチル (2-メチル) ブチルアミノ基、シクロブチルイソベンチルアミノ基、シクロブチルヘキシルアミノ基、シクロブチル (2-メチル) ベンチルアミノ基、シクロブチル (3-メチル) ベンチルアミノ基、シクロブチル (1-エチル) ブチルアミノ基、シクロブチル (2, 2-ジメチル) ブチルアミノ基、シクロブチル (2, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、シクロブチル (3, 3-ジメチル) ブチルアミノ基、シクロブチル (3, 3-

【0029】1, 2-ジメチルプロピルネオベンチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピル(1-エチル)プロピルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルヘキシルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピル(1-メチル)ペンチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピル(2-メチル)ペンチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピル(3-メチル)ペンチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルイ

【0030】シクロペンチル(2-メチル)ペンチルアミノ基、シクロペンチル(3-メチル)ペンチルアミノ基、シクロペンチルイソヘキシルアミノ基、シクロペン



(3, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチル(1, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチル(2, 2-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチル(2, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチル(3, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチル(1-エチル-2-メチル)ブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチル(1, 2, 2-トリメチル)ブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルシクロヘキシルアミノ基、1, 3-ジメチルブチル(2, 2-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチル(2, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチル(3, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチル(1-エチル-2-メチル)ブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチル(1, 2, 2-トリメチル)ブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルシクロヘキシルアミノ基、2, 2-ジメチルブチル(2, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチル(3, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチル(1-メチル-1-エチル)ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチル(1 エチル 2 メチル)ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチル(1, 1, 2-トリメチル)ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチル(1, 2, 2-トリメチル)ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルシクロヘキシルアミノ基、2, 3-ジメチルブチル(3, 3-ジメチル)ブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチル(1-メチル-1-エチル)ブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチル(1-エチル-2-メチル)ブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチル(1, 1, 2-トリメチル)ブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチル(1, 2, 2-トリメチルブロビル)アミノ基、2, 3-ジメチルブチルシクロヘキシルアミノ基、3, 3-ジメチルブチル(1-メチル-1-エチルブロビル)アミノ基、3, 3-ジメチルブチル(1-エチル-2-メチル)ブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチル(1, 1, 2-トリメチル)ブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチル(1, 2, 2-トリメチルブロビル)アミノ基、3-ジメチルブチルシクロヘキシルアミノ基、1-エチル-2-メチルブロビル(1, 2, 2-トリメチル)ブチルアミノ基、1-エチル-2-メチルブロビルシクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。このうち、炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルキル基が1又は2個置換したアミノ基が特に好ましい。

【0033】「モノ又はジー低級アルキルカルボニルアミノ基」とは、炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルキルカルボニル基が1又は2個置換したアミノ基を意味し、例えばアセチルアミノ基、ブロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、シクロヘキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、シクロプロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、sec-ブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、シクロブトキシカルボニルアミノ基、ベンチルオキシカルボニルアミノ基、1-メチルオキシカルボニルアミノ基、2-メチルオキシカルボニルアミノ基、イソベンチルオキシカルボニルアミノ基、1-メチルベンチルオキシカルボニルアミノ基、2-メチルベンチルオキシカルボニルアミノ基、3-メチルベンチルカルボニルアミノ基、イソヘキシルカルボニルアミノ基、1-エチルブチルカルボニルアミノ基、2-エチルブチルカルボニルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、1-メチル-1-エチルブロビルカルボニルアミノ基、1 エチル 2 メチルブロビルカルボニルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルブロビルカルボニルアミノ基、シクロヘキシルカルボニルアミノ基、ジアセチルアミノ基、ジブロピオニルアミノ基、ジブチリルアミノ基、ジイソブチリルアミノ基、ジバレリルアミノ基、ジイソバレリルアミノ基、アセチルブロピオニルアミノ基、アセチルブチリルアミノ基、アセチルイソブチリルアミノ基、アセチルバレリルアミノ基、プロピオニルブチリルアミノ基、ブロピオニルイソブチリルアミノ基、ブチリルバレリルアミノ基、イソブチリルバレリルアミノ基等が挙げられる。このうち、炭素数2~5の直鎖又は分枝状のアルキル基が1又は2個置換したアミノ基が特に好ましい。

【0034】本発明において、「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルコキシカルボニル基を意味し、「モノ又はジー低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルコキシカルボニル基が1個又は2個置換したアミノ基を意味する。したがって「モノ又はジー低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、シクロプロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、sec-ブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、シクロブトキシカルボニルアミノ基、ベンチルオキシカルボニルアミノ基、1-メチルブトキシカルボニルアミノ基、

【0035】「モノ又はジー低級アルキルカルボニルアミノ基」とは、炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルキルカルボニル基が1又は2個置換したアミノ基を意味し、例えばアセチルアミノ基、ブロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、シクロヘキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、シクロプロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、シクロブトキシカルボニルアミノ基、ベンチルオキシカルボニルアミノ基、1-メチルブトキシカルボニルアミノ基、



ルアミノ基、ジ1, 1-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、ジ1, 2-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、ジ1, 3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、ジ2, 2-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、ジ2, 3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、ジ3, 3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、ジ1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニルアミノ基、ジ1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニルアミノ基、ジ1, 1, 2-トリメチルプロポキシカルボニルアミノ基、ジ1, 2, 2-トリメチルプロポキシカルボニルアミノ基、ジシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルシクロヘキシルオキシアミノ基、エトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、sec-ブトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、ベンチルオキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、シクロベンチルオキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、ネオベンチルオキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、1-メチルブトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、2-メチルブトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、3-メチルブトキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基、1-エチルプロポキシカルボニルシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。また、「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルキルスルホニル基が1個置換したアミノ基を意味する。

【0037】モノ又はジー低級アルキルアミノアルキルアミノ基」とは、モノ又はジーC<sub>1-5</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノメチルアミノ基、メチルアミノエチルアミノ基、メチルアミノプロビルアミノ基、メチルアミノブチルアミノ基、エチルアミノメチルアミノ基、エチルアミノエチルアミノ基、エチルアミノプロビルアミノ基、エチルアミノブチルアミノ基、プロビルアミノメチルアミノ基プロビルアミノエチルアミノ基、プロビルアミノプロビルアミノ基、プロビルアミノブチルアミノ基、イソプロビルアミノメチルアミノ基、イソプロビルアミノエチルアミノ基、イソプロビルアミノプロビルアミノ基、イソプロビルアミノブチルアミノ基、ブチルアミノメチルアミノ基、ブチルアミノエチルアミノ基、イソブチルアミノメチルアミノ基、イソブチルアミノエチルアミノ基、se-c-ブチルアミノメチルアミノ基、soc-ブチルアミノエチ

アミノエチルアミノ基、シクロプロピルプロピルアミノプロピルアミノ基、シクロプロピルプロピルアミノブチルアミノ基、シクロプロピルイソプロピルアミノメチルアミノ基、シクロアプロピルイソプロピルアミノエチルアミノ基、シクロゾロピルイソゾロピルアミノゾロピルアミノ基、シクロプロピルイソプロピルアミノブチルアミノ基、シクロプロピルブチルアミノメチルアミノ基、シクロプロピルブチルアミノエチルアミノ基、シクロプロピルブチルアミノプロピルアミノ基、シクロプロピルブチルアミノブチルアミノ基、シクロベンチルメチルアミノメチルアミノ基、シクロベンチルメチルアミノエチルアミノ基、シクロベンチルメチルアミノブチルアミノ基、シクロベンチルメチルアミノブチルアミノ基、

【0039】シクロペンチルエチルアミノメチルアミノ基、シクロベンチルエチルアミノエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノプロピルアミノ基、シクロベンチルエチルアミノブチルアミノ基、シクロベンチルプロピルアミノメチルアミノ基、シクロベンチルプロピルアミノエチルアミノ基、シクロベンチルプロピルアミノプロピルアミノ基、シクロベンチルイソプロピルアミノメチルアミノ基、シクロベンチルイソプロピルアミノエチルアミノ基、シクロベンチルイソプロピルアミノブチルアミノ基、シクロベンチルイソプロピルアミノメチルアミノ基、シクロベンチルブチルアミノエチルアミノ基、シクロベンチルブチルアミノプロピルアミノ基、シクロベンチルブチルアミノメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノエチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノプロピルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノブチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノメチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノエチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノプロピルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノブチルアミノ基、シクロヘキシルプロピルアミノエチルアミノ基、シクロヘキシルプロピルアミノメチルアミノ基、シクロヘキシルイソプロピルアミノエチルアミノ基、シクロヘキシルイソプロピルアミノブチルアミノ基、シクロヘキシルイソプロピルアミノメチルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノエチルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノプロピルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノメチルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノブチルアミノ基等が挙げられる。このうち、モノ又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基が特に好ましい。

【0040】「低級アルコキシカルボニルアルキル基」とは、前記「低級アルコキシカルボニル基」が1個置換したアルキル基を意味し、例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカル

ボニルメチル基、シクロプロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、sec-ブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、シクロブトキシカルボニルメチル基、ベンチルオキシカルボニルメチル基、1-メチルブトキシカルボニルメチル基、2-メチルブトキシカルボニルメチル基、イソベンチルオキシカルボニルメチル基、tert-ベンチルオキシカルボニルメチル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニルメチル基、ネオベンチルオキシカルボニルメチル基、1-エチルプロポキシカルボニルメチル基、シクロベンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、1-メチルベンチルオキシカルボニルメチル基、2-メチルベンチルオキシカルボニルメチル基、3-メチルベンチルオキシカルボニルメチル基、イソヘキシルオキシカルボニルメチル基、1-エチルブトキシカルボニルメチル基、2-エチルブトキシカルボニルメチル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニルメチル基、1, 2-ジメチルブトキシカルボニルメチル基、1, 3-ジメチルブトキシカルボニルメチル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニルメチル基、2, 3-ジメチルブトキシカルボニルメチル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニルメチル基、1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニルメチル基、1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニルメチル基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシカルボニルメチル基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシカルボニルメチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、1-エトキシカルボニルエチル基、1-ブロボキシカルボニルエチル基、1-シクロプロポキシカルボニルエチル基、1-イソプロポキシカルボニルエチル基、1-ブトキシカルボニルエチル基、1-イソブトキシカルボニルエチル基、1-sec-ブトキシカルボニルエチル基、1-tert-ブトキシカルボニルエチル基、1-シクロブトキシカルボニルエチル基、1-ベンチルオキシカルボニルエチル基、1-(1-メチルブトキシカルボニル)エチル基、1-(2-メチルブトキシカルボニル)エチル基、1-イソベンチルオキシカルボニルエチル基、1-tert-ベンチルオキシカルボニルエチル基、1-(1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル)エチル基、1-ネオベンチルオキシカルボニルエチル基、1-(1-エチルプロポキシカルボニル)エチル基、1-シクロベンチルオキシカルボニルエチル基、1-ヘキシルオキシカルボニルエチル基、1-(1-メチルベンチルオキシカルボニル)エチル基、1-(2-メチルベンチルオキシカルボニル)エチル基、1-(3-メチルベンチルオキシカルボニル)エチル基、1-イソヘキシルオキシカルボニルエチル基、1-(1-エチルブトキシカルボニル)エチル基、1-(2-エチルブトキシカルボニル)エチル基、1-

(1, 1-ジメチルブトキシカルボニル)エチル基、1-  
 -(1, 2-ジメチルブトキシカルボニル)エチル基、  
 1-(1, 3-ジメチルブトキシカルボニル)エチル  
 基、1-(2, 2-ジメチルブトキシカルボニル)エチ  
 ル基、1-(2, 3-ジメチルブトキシカルボニル)エ  
 チル基、1-(3, 3-ジメチルブトキシカルボニル)  
 エチル基、1-(1-メチル-1-エチルプロポキシカ  
 ルボニル)エチル基、1-(1-エチル-2-メチルブ  
 ロポキシカルボニル)エチル基、1-(1, 1, 2-ト  
 リメチルブロポキシカルボニル)エチル基、

基、3-(1,1,2-トリメチルプロポキシカルボニル)プロピル基、3-(1,2,2-トリメチルプロポキシカルボニル)プロピル基、3-シクロヘキシルオキシカルボニルプロピル基、1-メトキシカルボニルプロピル基、1-エトキシカルボニルプロピル基、1-ブロボキシカルボニルプロピル基、1-シクロプロポキシカルボニルプロピル基、1-イソブロボキシカルボニルプロピル基、1-ブロボキシカルボニルプロピル基、1-イソブロボキシカルボニルプロピル基、1-イソブロボキシカルボニルプロピル基、1-イソブロボキシカルボニルプロピル基、1-sec-ブロボキシカルボニルプロピル基、1-tert-ブロボキシカルボニルプロピル基、1-シクロプロボキシカルボニルプロピル基、1-ペンチルオキシカルボニルプロピル基、1-(1-メチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(2-メチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-イソペンチルオキシカルボニルプロピル基、1-tert-ペンチルオキシカルボニルプロピル基、1-(1,2-ジメチルプロボキシカルボニル)プロピル基、1-ネオペンチルオキシカルボニルプロピル基、1-(1-エチルプロボキシカルボニル)プロピル基、1-シクロペンチルオキシカルボニルプロピル基、1-ヘキシルオキシカルボニルプロピル基、1-(1-メチルペンチルオキシカルボニル)プロピル基、1-(2-メチルペンチルオキシカルボニル)プロピル基、1-(3-メチルペンチルオキシカルボニル)プロピル基、1-イソヘキシルオキシカルボニルプロピル基、1-(1-エチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(2-エチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(1,1-ジメチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(1,2-ジメチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(1,3-ジメチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(2,2-ジメチルブロボキシカルボニル)プロピル基、  
**【0044】**1-(2,3-ジメチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(3,3-ジメチルブロボキシカルボニル)プロピル基、1-(1-メチル-1-エチルプロボキシカルボニル)プロピル基、1-(1-エチル-2-メチルプロボキシカルボニル)プロピル基、1-(1,1,2-トリメチルプロボキシカルボニル)プロピル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルプロピル基、2-メトキシカルボニルプロピル基、2-エトキシカルボニルプロピル基、2-ブロボキシカルボニルプロピル基、2-シクロプロボキシカルボニルプロピル基、2-イソブロボキシカルボニルプロピル基、2-ブロボキシカルボニルプロピル基、2-イソブロボキシカルボニルプロピル基、2-tert-ブロボキシカルボニルプロピル基、2-tert-ブロボキシカルボニルプロピル基、2-シクロブロボキシカルボニルプロピル基、2-イソブロボキシカルボニルプロピル基、2-ペンチルオキシカルボニルプロピル基、2-(1-メチルブロボキシカルボニル)プロピル基、2-(2-メチルブロボキシカルボニル)プロピル基、2-イソペンチルオキシカルボニルプロピル基、2-tert-ペンチルオキシカルボニルプロピル基、2-(1,2-ジメチルプロ

ポキシカルボニル) プチル基、2-ネオペンチルオキシカルボニルブチル基、2-(1-エチルプロポキシカルボニル) プチル基、2-シクロヘキシカルボニルブチル基、2-ヘキシルオキシカルボニルブチル基、2-(1-メチルペンチルオキシカルボニル) プチル基、2-(2-メチルペンチルオキシカルボニル) プチル基、2-(3-メチルペンチルオキシカルボニル) プチル基、2-イソヘキシルオキシカルボニルブチル基、2-(1-エチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(2-エチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(1, 1-ジメチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(1, 2-ジメチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(1, 3-ジメチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(2, 2-ジメチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(2, 3-ジメチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(3, 3-ジメチルブロキシカルボニル) プチル基、2-(1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニル) プチル基、2-(1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニル) プチル基、2-(1, 1, 2-トリメチルブロポキシカルボニル) プチル基、2-(1, 2, 2-トリメチルブロポキシカルボニル) プチル基、2-シクロヘキシルオキシカルボニルブチル基、3-メトキシカルボニルブチル基、3-エトキシカルボニルブチル基、3-プロポキシカルボニルブチル基、3-シクロプロポキシカルボニルブチル基、3-イソプロポキシカルボニルブチル基、3-ブロキシカルボニルブチル基、3-イソブロキシカルボニルブチル基、3-sec-ブロキシカルボニルブチル基、3-tert-ブロキシカルボニルブチル基、3-シクロブロキシカルボニルブチル基、3-ベンチルオキシカルボニルブチル基、3-(1-メチルブロキシカルボニル) プチル基、  
【0045】3-(2-メチルブロキシカルボニル) プチル基、3-イソペンチルオキシカルボニルブチル基、3-tert-ベンチルオキシカルボニルブチル基、3-(1, 2-ジメチルブロポキシカルボニル) プチル基、3-ネオペンチルオキシカルボニルブチル基、3-(1-

エチルプロポキシカルボニル) プチル基、3 シクロ  
ベンチルオキシカルボニルブチル基、3-ヘキシルオキ  
シカルボニルブチル基、3-(1-メチルベンチルオキ  
シカルボニル) プチル基、3-(2-メチルベンチルオ  
キシカルボニル) プチル基、3-(3-メチルベンチ  
ルオキシカルボニル) プチル基、3-イソヘキシルオキ  
シカルボニルブチル基、3-(1-エチルブトキシカルボ  
ニル) プチル基、3-(2-エチルブトキシカルボニ  
ル) プチル基、3-(1, 1-ジメチルブトキシカルボ  
ニル) プチル基、3-(1, 2-ジメチルブトキシカル  
ボニル) プチル基、3-(1, 3-ジメチルブトキシカル  
ボニル) プチル基、3-(2, 2-ジメチルブトキシカル  
ボニル) プチル基、3-(2, 3-ジメチルブトキ  
シカルボニル) プチル基、3-(3, 3-ジメチルブト

キシカルボニル) プチル基、3-(1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニル) プチル基、3-(1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニル) プチル基、3-(1, 1, 2-トリメチルプロポキシカルボニル) プチル基、3-(1, 2, 2-トリメチルプロポキシカルボニル) プチル基、3-シクロヘキシルオキシカルボニル プチル基、4-メトキシカルボニルプチル基、4-エトキシカルボニルプチル基、4-プロポキシカルボニルプチル基、4-シクロプロポキシカルボニルプチル基、4-イソプロポキシカルボニルプチル基、4-ブロトキシカルボニルプチル基、4-イソブロトキシカルボニルプチル基、4-sec-ブロトキシカルボニルプチル基、4-tert-ブロトキシカルボニルプチル基、4-シクロブロトキシカルボニルプチル基、4-ペンチルオキシカルボニルプチル基、4-(1-メチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-(2-メチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-イソペンチルオキシカルボニルプチル基、4-tert-ペンチルオキシカルボニルプチル基、4-(1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル) プチル基、4-ネオペンチルオキシカルボニルプチル基、4-(1-エチルプロポキシカルボニル) プチル基、4-シクロペンチルオキシカルボニルプチル基、4-ヘキシルオキシカルボニルプチル基、4-(1-メチルペンチルオキシカルボニル) プチル基、4-(2-メチルペンチルオキシカルボニル) プチル基、4-(3-メチルペンチルオキシカルボニル) プチル基、4-イソヘキシルオキシカルボニルプチル基、4-(1-エチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-(2-エチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-(1, 1-ジメチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-(1, 2-ジメチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-(1, 3-ジメチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-(2, 2-ジメチルブロトキシカルボニル) プチル基、4-(2, 3-ジメチルブロトキシカルボニル) プチル基、

【0046】4-(3,3-ジメチルブトキシカルボニル)ブチル基、4-(1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニル)ブチル基、4-(1エチル2メチルプロポキシカルボニル)ブチル基、4-(1,1,2-トリメチルプロポキシカルボニル)ブチル基、4-(1,2,2-トリメチルプロポキシカルボニル)ブチル基、4-シクロヘキシルオキシカルボニルブチル基、1-メトキシカルボニルベンチル基、1-エトキシカルボニルベンチル基、1-プロポキシカルボニルベンチル基、1-シクロプロポキシカルボニルベンチル基、1-イソプロポキシカルボニルベンチル基、1-ブトキシカルボニルベンチル基、1-イソブトキシカルボニルベンチル基、1-sec-ブトキシカルボニルベンチル基、1-tert-ブトキシカルボニルベンチル基、1-シクロブトキシカルボニルベンチル基、1-ベンチルオキシカルボニルベンチル基、1-(1-メチルブトキシカルボニル)

ル) ベンチル基、1-(2-メチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-イソベンチルオキシカルボニルベンチル基、1-tert-ベンチルオキシカルボニルベンチル基、1-(1, 2-ジメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-ネオベンチルオキシカルボニルベンチル基、1-(1-エチルプロロボキシカルボニル) ベンチル基、1-シクロベンチルオキシカルボニルベンチル基、1-ヘキシルオキシカルボニルベンチル基、1-(1-メチルベンチルオキシカルボニル) ベンチル基、1-(2-メチルベンチルオキシカルボニル) ベンチル基、1-(3-メチルベンチルオキシカルボニル) ベンチル基、1-イソヘキシルオキシカルボニルベンチル基、1-(1-エチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(2-エチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(1, 1-ジメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(1, 2-ジメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(1, 3-ジメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(2, 2-ジメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(2, 3-ジメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(3, 3-ジメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(1 メチル 1 エチルプロロボキシカルボニル) ベンチル基、1-(1-エチル-2-メチルプロロボキシカルボニル) ベンチル基、1-(1, 1, 2-トリメチルブロキシカルボニル) ベンチル基、1-(1, 2, 2-トリメチルブロロキシカルボニル) ベンチル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルベンチル基、2-メトキシカルボニルベンチル基、2-エトキシカルボニルベンチル基、

【0047】2-プロポキシカルボニルベンチル基、2-シクロプロポキシカルボニルベンチル基、2-イソプロポキシカルボニルベンチル基、2-ブトキシカルボニルベンチル基、2-sec-ブトキシカルボニルベンチル基、2-tert-ブトキシカルボニルベンチル基、2-（1-メチルブトキシカルボニル）ベンチル基、2-（2-メチルブトキシカルボニル）ベンチル基、2-イソベンチルオキシカルボニルベンチル基、2-tert-ベンチルオキシカルボニルベンチル基、2-（1,2-ジメチルプロポキシカルボニル）ベンチル基、2-ネオベンチルオキシカルボニルベンチル基、2-（1-エチルプロポキシカルボニル）ベンチル基、2-シクロベンチルオキシカルボニルベンチル基、2-ヘキシルオキシカルボニルベンチル基、2-（1-メチルベンチルオキシカルボニル）ベンチル基、2-（2-メチルベンチルオキシカルボニル）ベンチル基、2-（3-メチルベンチルオキシカルボニル）ベンチル基、2-イソヘキシルオキシカルボニルベンチル基、2-（1-エチルブトキシカルボニル）ベンチル基、2-（2-エチルブトキシカルボニル）ベンチル基、2-

【0048】3-(1-メチルペンチルオキシカルボニル)ペンチル基、3-(2-メチルペンチルオキシカルボニル)ペンチル基、3-(3-メチルペンチルオキシカルボニル)ペンチル基、3-イソヘキシルオキシカルボニルペンチル基、3-(1-エチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(2-エチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(1,1-ジメチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(1,2-ジメチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(1,3-ジメチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(2,2-ジメチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(2,3-ジメチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(3,3-ジメチルブトキシカルボニル)ペンチル基、3-(1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニル)ペンチル基、3-(1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニル)ペンチル基、3-(1,1,2-トリメチルプロポキシカルボニル)ペンチル基、3-(1,2,2-トリメチルプロポキシカルボニル)ペンチル基、3-シクロヘキシルオキシカルボニルペンチル基、4-メトキシカルボニルペンチルベンチル基、4-エトキシカルボニルペンチル

基、4-ブロボキシカルボニルペニル基、4-シクロプロボキシカルボニルペニル基、4-イソブロボキシカルボニルペニル基、4-ブトキシカルボニルペニル基、4-イソブトキシカルボニルペニル基、4-sec-ブトキシカルボニルペニル基、4-tert-ブトキシカルボニルペニル基、4-シクロブトキシカルボニルペニル基、4-ペニルオキシカルボニルペニル基、4-(1-メチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(2-メチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-イソペニルオキシカルボニルペニル基、4-tert-ペニルオキシカルボニルペニル基、4-(1, 2-ジメチルブロボキシカルボニル)ペニル基、4-ネオペニルオキシカルボニルペニル基、4-(1-エチルブロボキシカルボニル)ペニル基、4-シクロペニルオキシカルボニルペニル基、4-ヘキシカルボニルペニル基、4-(1-メチルペニルオキシカルボニル)ペニル基、4-(2-メチルペニルオキシカルボニル)ペニル基、4-(3-メチルペニルオキシカルボニル)ペニル基、4-イソヘキシカルボニルペニル基、4-(1-エチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(2-エチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(1, 1-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(1, 2-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(1, 3-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(2, 2-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(2, 3-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(3, 3-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、4-(1-メチル-1-エチルブロボキシカルボニル)ペニル基、4-(1-エチル-2-メチルブロボキシカルボニル)ペニル基、4-(1, 1-2-トリメチルブロボキシカルボニル)ペニル基、4-(1, 2, 2-トリメチルブロボキシカルボニル)ペニル基、4-シクロヘキシカルボニルペニル基、5-メトキシカルボニルペニル基、5-エトキシカルボニルペニル基、5-シクロプロボキシカルボニルペニル基、5-イソプロボキシカルボニルペニル基、5-ブトキシカルボニルペニル基、5-イソブトキシカルボニルペニル基、5-sec-ブトキシカルボニルペニル基、5-tert-ブトキシカルボニルペニル基、5-シクロブトキシカルボニルペニル基、5-ペニルオキシカルボニルペニル基、5-(1-エチルブロボキシカルボニル)ペニル基、

【0049】5-(1-メチルブトキシカルボニル)ペニル基、3-(2-メチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-イソペニルオキシカルボニルペニル基、5-tert-ペニルオキシカルボニルペニル基、5-(1, 2-ジメチルブロボキシカルボニル)ペニル基、5-ネオペニルオキシカルボニルペニル基、5-(1-エチルブロボキシカルボニル)ペニル基、

5-シクロペニルオキシカルボニルペニル基、5-ヘキシカルボニルペニル基、5-(1-メチルペニルオキシカルボニル)ペニル基、5-(2-メチルペニルオキシカルボニル)ペニル基、5-イソヘキシカルボニルペニル基、5-(1-エチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(2-エチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(1, 1-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(1, 2-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(1, 3-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(2, 2-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(2, 3-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(3, 3-ジメチルブトキシカルボニル)ペニル基、5-(1-メチル-1-エチルブロボキシカルボニル)ペニル基、5-(1-エチル-2-メチルブロボキシカルボニル)ペニル基、5-(1, 1-2-トリメチルブロボキシカルボニル)ペニル基、5-(1, 2, 2-トリメチルブロボキシカルボニル)ペニル基、5-シクロヘキシカルボニル基等が挙げられる。

【0050】「含窒素飽和複素環式基」とは、環系を構成する窒素原子を1個以上含む5~7員環の飽和の複素環式基を意味し、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ビペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等の窒素原子を1又は2個及び酸素原子又は硫黄原子を0又は1個有する5~6員環の飽和複素環式基が好ましい。

【0051】「含窒素不飽和複素環式基」とは、環系を構成する窒素原子を1個以上含む5~7員環の不飽和の複素環式基を意味し、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ビリジル基、ジヒドロビリジル基、テトラヒドロビリジル基等の窒素原子を1~4個及び酸素原子又は硫黄原子を0又は1個有する5~6員環の不飽和の複素環式基が好ましい。

【0052】本発明化合物(I)及び該化合物の製造中間体(II)は常法に従って塩への変換を行うことができる。本発明化合物及び該化合物の製造中間体の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機酸との酸付加塩、あるいは酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ヒベンズ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

【0053】本発明には、本発明化合物(I)及び該化

合物の製造中間体(II)の水和物等の各種の溶媒和物も含まれる。

## 【0054】

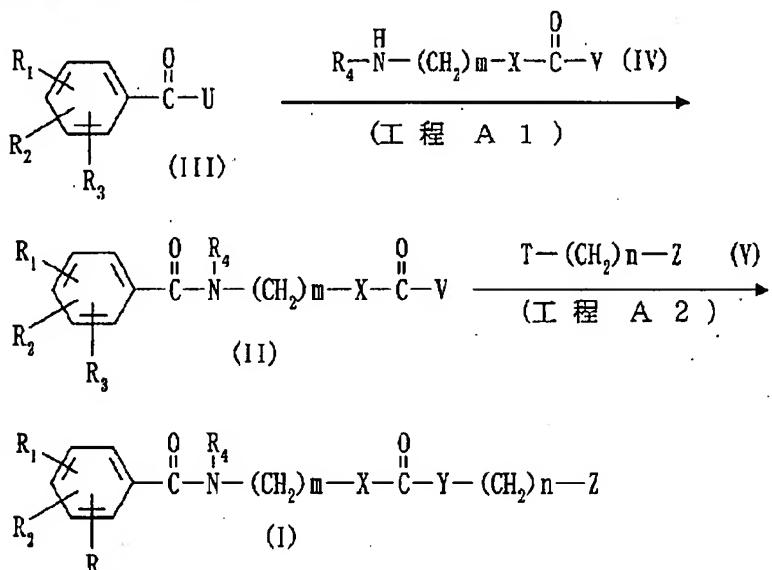
【発明の実施の形態】本発明化合物(I)及び該化合物の製造中間体(II)は、その基本骨格や基の特徴を考慮して種々の合成法を適用して製造することが可能であり、以下にその代表的な製造法(A及びB)を示す。こ

こで、製造法A及び製造法Bのいずれの製法及びそれらに準ずる製法を用いても本発明化合物を製造することができる。

## 【0055】製造法A

## 【0056】

## 【化9】



【0057】(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、m、n、V、X、Y、Zは前記と同意義を示し、TはR<sub>9</sub>NH-又はヒドロキシ基を示し、Uはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基を示し、R<sub>9</sub>は水素原子又は低級アルキル基を示す。)以下、各工程毎に説明する。

## 【0058】工程A 1

式(III)で表される化合物と式(IV)で表される化合物を反応させることにより置換ベンズアミド誘導体(I)を製造することができる。反応は塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類の存在下、あるいは塩基の非存在下で、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒等、反応に影響を及ぼさない溶媒中、又は無溶媒中で行う。反応は通常、室温乃至加温下で行うことができる。化合物(III)のUがヒドロキシ基の場合、ジシクロヘキシルカルボジイミドやカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いるか、又はUを常法によりp-ニトロフェノキシ基、ハロゲン原子等、反

応性の高い置換基に変換したのち本反応を行うことができる。

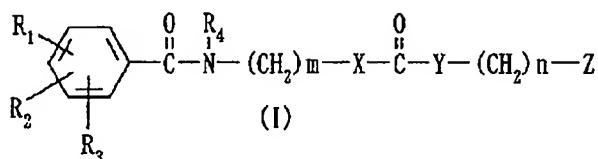
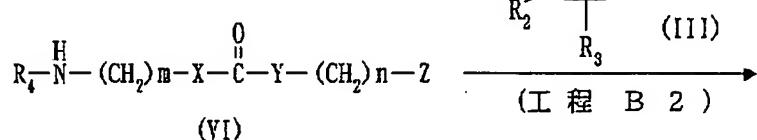
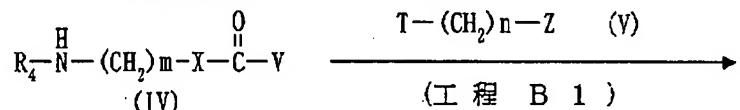
【0059】なお、置換ベンズアミド誘導体(II)又は本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキルカルボニル基等のアシル基である場合には、化合物(III)のアシル基を保護してから本反応を行い、本反応後又は工程A 2における反応後脱保護を行って製造することが好ましい。また、置換ベンズアミド誘導体(II)又は本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノアルキルアミノ基、1-ウレイド基である場合には、化合物(III)のアミノ基部分を保護してから本反応を行い、本反応後又は工程A 2における反応後脱保護を行って製造するか、あるいはニトロ基を有する化合物(III)を用いて本反応を行い、本反応後又は工程A 2における反応後還元反応を行いニトロ基をアミノ基に変換して製造することができる。さらに、置換ベンズアミド誘導体(II)又は本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがヒドロキシ基である場合には、化合物(III)においてヒドロキシ基を有する化合物を使用せず、アルコキシ基を有する化合物(III)を使用することもできる。この化合物を用いた場合は、本反応後又は工程A 2における反応後、ピリジン塩酸塩、二臭化ホウ素、臭化水素酸酢酸溶液、接触還元等を用いた脱アルキル化反応により、アルコキシ基をヒドロキシ基に変換し

て製造することができる。さらにまた、置換ベンズアミド誘導体(II)又は本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかが低級アルキルカルボニルオキシ基である場合には、上記で得られたR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがヒドロキシ基である置換ベンズアミド誘導体(II)又は本発明化合物(I)にカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させることにより製造することができる。さらにまた、置換ベンズアミド誘導体(II)又は本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基である場合には、アミノ基を有する化合物(III)に亜硝酸塩と強酸を作用させジアゾニウム塩とし、このジアゾニウム塩の置換反応により各種置換基へ変換することもできる(サンドマイヤー法、ガッターマン反応、シーマン反応)。この操作は、本反応後又は工程A2における反応後に行うことができる。

## 【0060】工程A2

工程A1で得られた置換ベンズアミド誘導体(II)と化合物(V)を反応させることにより、また必要に応じてさらにN-置換反応を行うことにより、本発明化合物(I)を得ることができる。反応は、工程A1と同様にして行われる。置換ベンズアミド誘導体(II)のVがヒドロキシ基の場合、ジシクロヘキシリカルボジイミドやカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いるか、又はVを常法により $\alpha$ -ニトロフェノキシ基、ハロゲン原子等、反応性の高い置換基へ変換したのち本反応を行うこともできる。

【0061】本発明化合物(I)にさらにN-置換反応又はO-置換反応を行うことにより別の本発明化合物(I)に導くことができる。N-置換反応としては、モ



【0065】(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、m、n、T、U、V、X、Y、Zは前記と同意義を示す。)  
【0066】工程B1

ノアルキル化、ジアルキル化、アミド化等公知の方法があげられ、例えばギ酸、水素化ホウ素化合物等の還元剤とホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、グリオキサー等のアルデヒド、無水酢酸等の酸無水物を併用する反応、カルボン酸若しくはその反応性誘導体を用いる反応、アルキルハライドを用いる反応、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基若しくは低級アルキルスルフィニル基等の脱離基又はハロゲン原子を有する化合物を用いる反応、アルデヒド、ケトンを作用させてイミン体とした後、水素化ホウ素化合物等を用いる還元反応もしくはパラジウム炭素等を触媒として用いる水素添加反応、又はこれらの反応の組み合わせにより適宜行うことができる。なお、アルキルハライドを用いるN-置換反応において、フタルイミド基が置換しているアルキルハライドを使用した場合には、メチルアミン等の塩基によりフタルイミド基をアミノ基に変換した後(ガブリエル法)、このアミノ基に対してさらにN-置換反応を行うことが可能である。O-置換反応としては、アルキル化、アシル化等の公知の方法が挙げられ、カルボン酸若しくはその反応性誘導体を用いる反応、アルキルハライドを用いる反応、又はこれらの反応の組み合わせにより適宜行うことができる。

【0062】なお、化合物(III)、(IV)及び(V)は、市販のものを用いるほか、必要に応じて前記N-置換反応又はO-置換反応を組み合わせることにより製造することができる。

## 【0063】製造法B

## 【0064】

## 【化10】

化合物(VI)は化合物(IV)と化合物(V)を反応させることにより製造することができる。反応は工程A2と同様にして行う。

## 【0067】工程B2

工程B1で得られた化合物(VI)と化合物(III)を反応させることにより本発明化合物(I)へ導くことができる。反応は、工程A1と同様にして行う。なお、本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキルカルボニル基等のアシル基である場合には、化合物(III)のアシル基を保護してから本反応を行い、本反応後脱保護を行って製造することが好ましい。また、本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、モノ若しくはジー低級アルキルアミノアルキルアミノ基、1-ウレアイト基である場合には、化合物(III)のアミノ基部分を保護してから本反応を行い、本反応後脱保護を行って製造するか、あるいはニトロ基を有する化合物(III)を用いて本反応を行い、本反応後還元反応を行いニトロ基をアミノ基に変換して製造することができる。さらに、本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがヒドロキシ基である場合には、化合物(III)においてヒドロキシ基を有する化合物を使用せず、アルコキシ基を有する化合物(III)を使用することもできる。この化合物を用いた場合は、本反応後、ビリジン塩酸塩、三臭化ホウ素、臭化水素酸酢酸溶液、接触還元等を用いた脱アルキル化反応により、アルコキシ基をヒドロキシ基に変換して製造することができる。さらにまた、本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかが低級アルキルカルボニルオキシ基である場合には、上記で得られたR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがヒドロキシ基である本発明化合物(I)にカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させることにより製造することができる。さらにまた、本発明化合物(I)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のいずれかがハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基である場合には、アミノ基を有する化合物(II)に亜硝酸塩と強酸を作用させジアゾニウム塩とし、このジアゾニウム塩の置換反応により各種置換基へ変換することもできる(サンドマイヤー法、ガッターマン反応、シーマン反応)。この操作は、本反応後に行うことができる。

【0068】本発明化合物(I)にさらにN-置換反応又はO-置換反応を行うことにより別の本発明化合物(I)に導くことができる。N-置換反応としては、モノアルキル化、ジアルキル化、アミド化等公知の方法があげられ、例えばギ酸、水素化ホウ素化合物等の還元剤とホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、グリオキサール等のアルデヒド、無水酢酸等の酸無水物を併用する反応、カルボン酸若しくはその反応性誘導体を用いる反応、アルキルハライドを用いる反応、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基若しくは低級アルキルスルフィニル基等の脱離基又はハロゲン原子を有する化合物を用いる反応、アルデヒド、ケトンを作用させてイミン体とした後、水素化ホウ素化合

物等を用いる還元反応もしくはパラジウム炭素等を触媒として用いる水素添加反応、又はこれらの反応の組み合わせにより適宜行うことができる。なお、アルキルハライドを用いるN-置換反応において、フタルイミド基が置換しているアルキルハライドを使用した場合には、メチルアミン等の塩基によりフタルイミド基をアミノ基に変換した後(ガブリエル法)、このアミノ基に対してさらにN-置換反応を行うことが可能である。O-置換反応としては、アルキル化、アシル化等の公知の方法が挙げられ、カルボン酸若しくはその反応性誘導体を用いる反応、アルキルハライドを用いる反応、又はこれらの反応の組み合わせにより適宜行うことができる。

【0069】なお、化合物(III)、(IV)及び(V)は、市販のものを用いるほか、必要に応じて前記N-置換反応又はO-置換反応を組み合わせることにより製造することができる。

【0070】上記製造法又は製造法Bいずれの製法又はこれらに準ずる製法を用いて得られた本発明化合物(I)は、常法により、各種塩とすることができます。

【0071】かくして得られた本発明化合物(I)は、後述のごとく優れた消化管運動改善作用を有し、かつ安全性も高いので、上腹部不定愁訴、恶心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎、胃切除後症候群等の各種消化管運動障害の予防・治療等に有用である。

【0072】本発明化合物(I)は製薬上許容される補助剤を配合して、経口投与用あるいは非経口投与用製剤とすることができる。経口投与用の製剤としては、本発明化合物(I)を適当な添加剤たとえば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑潤剤などを適宜使用することにより錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができます。また、これらの固形製剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、セルロースアセテートフタレート、メタアクリレートコポリマーなどの被覆用基剤を用いて腸溶性製剤とすることができる。非経口投与用の製剤としては、たとえば水、エタノール、グリセリン、慣用な界面活性剤等を組み合わせることにより注射用液剤に、また坐剤用基剤を用いて坐剤とすることができます。

【0073】本発明化合物(I)の投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常、経口投与の場合には0.1~2000mg/日、好ましくは1~300mg/日の投与範囲で1日1~3回に分けて投与する。

【0074】

【作用】

## 胃腸管運動亢進作用

雄性イヌ（体重9~10kg）の胃幽門前庭部及び十二指腸にフォーストランスデューサー（F-121S；スターメディカル製）を慢性的に縫着した（Itoh Z. et al., Am. J. Dig. Dis. 22, 117~124, 1977）。給餌（30g/kg, Gaines et al; 味の素ゼネラルフーズ製）の2時間後の食後期において試験を行った。各トランスデューサーから得られる収縮信号を増幅（RTA-1200；日本光電製）し、レコーダ

ーならびにコンピューター上に記録した。幽門前庭部における収縮波と収縮基線とによって得られる面積を解析プログラム（DSSFFT, V.21；日本光電製）により積分し、運動係数を算出した。被験薬剤は生理食塩水に溶解し、静脈内投与した。結果は下式により計算し、運動係数として表1に示した。

## 【0075】

## 【数1】

$$\text{運動係数率} (\%) = \frac{\text{薬剤投与後10分間の運動係数}}{\text{薬剤投与前10分間の運動係数}} \times 100$$

## 【0076】

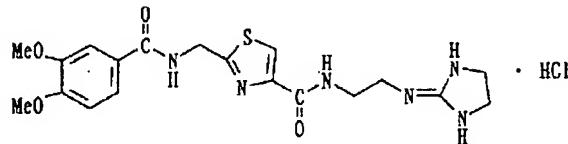
## 【表1】

表1

被験化合物	投与量 (mg/kg)	運動係数率 (%)
実施例2の化合物	0.5	269.3
実施例8の化合物	1	141.4
実施例20の化合物	1	181.0
実施例22の化合物	1	175.3

## 【0077】毒性試験

4~5週令のICR系マウスを1群3匹として用いた。



## 【0081】工程1

2-フタルイミドメチル-4-[ (2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チアゾールの製造

【0082】特開昭57-91980号公報の方法に従って製造した2-フタルイミドメチル-4-ヒドロキカルボニル 1, 3-チアゾール21.5gに乾燥した1, 2-ジクロロエタン350ml、オキザリルクロリド66ml及びN, N-ジメチルホルムアミド1.0mlを加え、80°Cで8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にトルエンを加え溶媒を減圧留去した後、残さを乾燥した1, 2-ジクロロエタン350mlに溶解した。この溶液に、氷冷下で、N-tert-ブトキシカルボニルエチレンジアミン12.1gをクロロホルム100mlに溶解した液を滴下し、続いてトリエチルアミン10.5mlを加え5分間攪拌した。この反応液を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）で精製し

て、褐色油状物の標記化合物32.0gを得た。収率100%。

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42(9H, s), 3.34(2H, q), 3.53(2H, q), 5.00(1H, brs), 5.15(2H, s), 7.50(1H, brs), 7.75~7.87(2H, m), 7.90~7.96(2H, m), 8.05(1H, s)  
MS (FAB) m/z: 431 (M<sup>+</sup>)

## 【0083】工程2

2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノメチル] -4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チアゾールの製造

【0084】2-フタルイミドメチル-4-[ (2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チアゾール34.4gを30%メチルアミン-エタノール溶液250mlに溶解し、室温で10時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に塩化メチレン50mlを加え、析出晶を沪去した。沪液を飽和炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残さを乾燥した塩化メチレン350mlに溶解し、氷冷下で

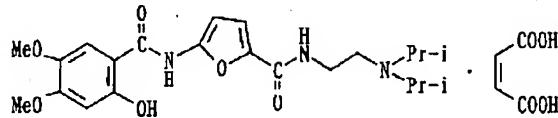


え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=7.5:1)で精製して、標記化合物1. 19gを得た。融点:134~135°C

MS (FAB) m/z: 448 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3368, 2967, 1667, 1655, 1613

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07(2H, d), 2.68(2H, t), 3.08(2H, q), 3.38(2H, q), 3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 4.06(3H,



【0097】工程1

2-[N-(4,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acidの製造

【0098】実施例2の工程1で得た2-[N-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acid 0.01gにシアノ化カリウム3.20g及び乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド3.0mlを加え、アルゴン雰囲気下、130°Cで14時間攪拌した。反応液を水100ml中に注ぎ、硫酸水素カリウム6.5gを加え攪拌し、析出する結晶を沪取した。この結晶を水及びエタノールで順次洗浄し、減圧乾燥することにより、褐色粉末の標記化合物2.26gを得た。収率58.9%。

融点:177~180°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1711, 1693, 1647

1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.29(3H, t), 3.77(3H, s), 3.81(3H, s), 4.28(2H, q), 6.53~6.58(2H, m), 7.33~7.36(1H, m), 7.59(1H, s), 11.60(1H, s), 11.98(1H, s)

【0099】工程2

2-[N-(4,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acidの製造

【0100】2-[N-(4,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acid 2.10gにN,N-ジイソプロピルエチ

s), 6.57(1H, s), 6.60(1H, d), 6.84(1H, brs), 7.07(1H, d), 7.76(1H, s), 10.32(1H, s)

【0095】実施例3

2-[N-(4,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acidの製造

【0096】

【化13】

レンジアミン4.76gを加え、130°Cで1時間攪拌した。反応液を水200ml中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、褐色固体の2-[N-(4,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acid 1.47gを得た。これをクロロホルム3.0mlに溶解し、マレイン酸0.183gを加え攪拌し、溶媒を減圧留去した。残さをエーテルで洗浄し、減圧乾燥することにより、褐色粉末の標記化合物0.723gを得た。

融点:177~179°C

MS (FAB) m/z: 434 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1671, 1636

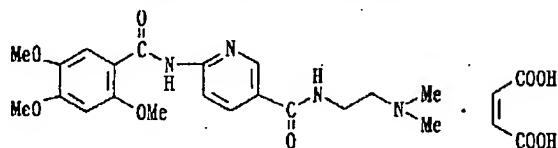
1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99~1.09(12H, m), 2.20~2.48(2H, m), 2.63~2.80(2H, m), 2.99~3.24(2H, m), 3.28~3.55(2H, m), 3.71(3H, s), 3.77(3H, s), 6.23(2H, s), 6.53~6.58(2H, m), 7.35(1H, s), 7.59(1H, s), 7.61~7.67(1H, m), 8.17~8.23(1H, m), 13.04~13.09(1H, m)

【0101】実施例4

2-[N-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acidの製造

【0102】

【化14】



ビリジン3.72gを乾燥した1,2-ジクロロエタン100mlに溶解し、これに2,4,6-trimethoxyphenylchloride 4.4gを加え、15時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、飽和重曹水を加え、ク

【0103】工程1

2-[N-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)amino]-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acidの製造

【0104】2-アミノ-5-[(2-oxoethyl)amino]pentanoic acid

クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をイソプロピルエーテルとエタノールの混合溶媒より再結晶して、標記化合物6. 93 gを得た。収率86%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41(3H,t), 3.94(3H,s), 3.98(3H,s), 4.10(3H,s), 4.39(2H,q), 6.58(1H,s), 7.78(1H,s), 8.32(1H,dd), 8.48(1H,dd), 8.95(1H,dd), 10.61(1H,s)

【0105】工程2

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-5-[2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]ビリジン・マレイン酸塩の製造

【0106】N, N-ジメチルエチレンジアミン5.14 mgを乾燥したトルエン10mlに溶解し、氷冷下で2.0 Mトリメチルアルミニウム-トルエン溶液2.9mlを少しづつ滴下し、室温で1時間攪拌した。この液に2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-5-[エトキシカルボニル]ビリジン1.0 gを加え、内温80°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却し、飽和重曹水中に注ぎ、クロロホルムを加えて攪拌した後、セライト汎過した。汎液を分液し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲルDM-1020 (富士シリシア社製)、クロロホルム: n-ヘキサン = 2:1) で精製して、2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-5-[2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]ビリジン770mgを得た。収率69%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28(6H,s), 2.53(2H,t), 3.53(2H,q), 3.94(3H,s), 3.98(3H,s), 4.10(3H,s), 6.58(1H,s), 6.88(1H,brs), 7.78(1H,s), 8.11(1H,dd), 8.47(1H,d), 8.78(1H,dd), 10.57(1H,s)

得られた2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-5-[2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]ビリジン770mgをエタノール20mlに溶解し、マレイン酸222mgを加え加熱溶解した。この溶液を冷却し析出晶を汎取し、この結晶をエタノールと水の混合溶媒で再結晶して、標記化合物890mgを得た。

融点: 218~220°C

MS (FAB) m/z : 403 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3331, 1655, 1608, 1352, 1275

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.85(6H,s), 3.26(2H,t), 3.62(2H,q), 3.78(3H,s), 3.92(3H,s), 4.07(3H,s), 6.02(2H,s), 6.88(1H,s), 7.54(1H,s), 8.27(1H,dd), 8.37(1H,d), 8.77(1H,t), 8.81(1H,d), 9.30(2H,brs), 10.60(1H,s)

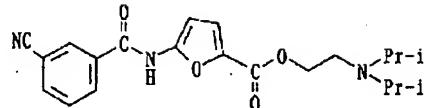
【0107】実施例5

2-[N-(3-シアノベンゾイル)アミノ]-5-[2-ジイソプロピルアミノ)エトキシカルボニル]

フラン

【0108】

【化15】



【0109】工程1

2-[N-(3-シアノベンゾイル)アミノ]-5-[エトキシカルボニル]フランの製造

【0110】実施例2の工程1において、2, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリドの代わりに3-シアノベンゾイルクロリドを用いて同様の操作を行い、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34(3H,t), 4.33(2H,q), 6.71(1H,d), 7.24(1H,d), 7.66(1H,t), 7.85~7.90(1H,m), 8.13~8.18(1H,m), 8.29~8.31(1H,m)

【0111】工程2

2-[N-(3-シアノベンゾイル)アミノ]-5-[ヒドロキシカルボニル]フランの製造

【0112】2 [N-(3-シアノベンゾイル)アミノ]-5-[エトキシカルボニル]フラン105mgに乾燥した塩化メチレン2mlを加え、氷冷下で1.0M三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液1.6mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下で水10mlを加え、析出した結晶を汎取し、この結晶を水、エーテルで順次洗浄した後、減圧乾燥することにより、褐色固体の標記化合物81mgを得た。収率81%。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.59~6.60(1H,m), 7.27~7.28(1H,m), 7.72~7.78(1H,m), 8.06~8.10(1H,m), 8.47(1H,s), 12.08(1H,s), 12.40~13.00(1H,br)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 2361, 1706

【0113】工程3

2-[N-(3-シアノベンゾイル)アミノ]-5-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシカルボニル]フランの製造

【0114】2 [N-(3-シアノベンゾイル)アミノ]-5-[ヒドロキシカルボニル]フラン27mgを乾燥したN, N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール17mgを加え、室温で30分間攪拌した。次いで2-ジイソプロピルアミノエタノール1.5mgを加え、室温で17時間攪拌した。反応液に水4.0ml及びクロロホルム5.0mlを加え分液し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、黄色油状物の標記化合物43mgを得た。

MS (FAB) m/z : 384 (MH<sup>+</sup>)

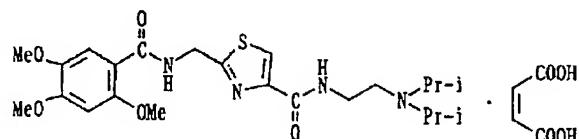
IR (neat) cm<sup>-1</sup> : 2361, 1697, 1668

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97~1.05(12H,m), 2.67~2.76(2H,m), 2.96~3.06(2H,m), 4.19(2H,t), 6.70~6.72(1

H, m), 7.21~7.23(1H, m), 7.63~7.69(1H, m), 7.86~7.89(1H, m), 8.15~8.18(1H, m), 8.30(1H, brs), 11.50~12.00(1H, m)

【0115】以下、実施例1~5と同様の操作を行い、実施例6~27の化合物を製造した。

【0116】実施例6



【0118】融点: 148.6~150.1°C

MS (EI) m/z: 478 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3343, 2996, 1707

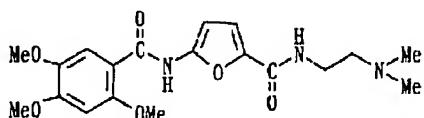
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.28(12H, d), 3.05~3.72(6H, m), 3.73(3H, s), 3.88(3H, s), 3.96(3H, s), 4.79(2H, d), 6.02(2H, s), 6.79(1H, s), 7.44(1H, s), 8.18(1H, s), 8.53~8.68(3H, br), 9.00(1H, t)

【0119】実施例7

2-[N-(2,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-5-[2-(ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]フラン

【0120】

【化17】



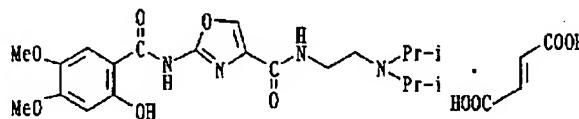
【0121】融点: 160~161°C

MS (FAB) m/z: 392 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3299, 1676, 1638, 1607

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29(6H, s), 2.51(2H, t), 3.51(2H, q), 3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 4.09(3H, s), 6.58(1H, s), 6.61(1H, d), 6.62(1H, s), 7.11(1H, d), 7.56(1H, s), 10.28(1H, s)

【0122】実施例8



【0127】融点: 80~90°C

MS (FAB) m/z: 435 (M<sup>+</sup>)

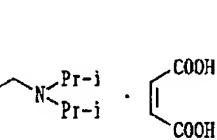
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1701, 1671

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97~1.06(12H, m), 2.23~2.50(2H, m), 2.61~2.78(6H, m), 3.09~3.28(4H, m), 3.72(3H, s), 3.79(3H, s), 6.54~6.61(3H, m), 7.38(1H, s), 8.16~8.29(1H, m), 8.97~9.04(1H, m), 10.46~10.68(2H, m)

2-[N-(2,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノメチル]-4-[2-(ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1,3-チアゾール・マレイン酸塩

【0117】

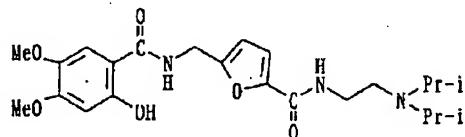
【化16】



2-[N-(4,5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノメチル]-5-[2-(ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]フラン

【0123】

【化18】



【0124】融点: 179.5~180.7°C

MS (FAB) m/z: 448 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3302, 2964, 2831, 1653, 1640, 1615, 1600

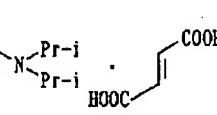
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.99(12H, d), 2.63(2H, t), 3.00(2H, sept), 3.30(2H, q), 3.80(3H, s), 3.89(3H, s), 4.61(2H, d), 6.20(1H, d), 6.50(1H, s), 6.73(1H, d), 7.09(1H, t), 7.20(1H, s), 7.49(1H, s), 12.50(1H, brs)

【0125】実施例9

2-[N-(4,5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-[2-(ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1,3-オキサゾール・フマル酸塩

【0126】

【化19】



【0128】実施例10

2-[N-(2,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-5-[2-(ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]チオフェン・マレイン酸塩

【0129】

【化20】



【0142】融点: 198~200°C

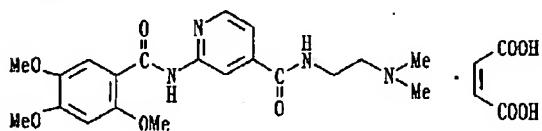
MS (FAB) m/z: 403 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3308, 1668, 1354, 1271, 1209H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.86(6H, s), 3.29(2H, t), 3.68(2H, q), 3.79(3H, s), 3.93(3H, s), 4.15(3H, s), 6.02(2H, s), 6.90(1H, s), 7.59(1H, s), 7.80(1H, dd), 8.05(1H, t), 8.46(1H, dd), 8.90(1H, t), 9.30(2H, brs), 10.53(1H, s)

【0143】実施例15

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]ビリジン・マレイン酸塩

【0144】

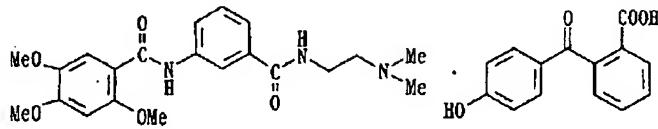
【化25】



【0145】融点: 148~149°C

MS (FAB) m/z: 403 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3321, 1670, 1419, 1358, 1282H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.85(6H, s), 3.28(2H, t), 3.63(2H, q), 3.78(3H, s), 3.92(3H, s), 4.08(3H, s), 6.02(2H, s), 6.88(1H, s), 7.50(1H, dd), 7.57(1H, s), 8.50(1H, d), 8.69(1H, s), 8.93(1H, t), 9.30(2H, brs), 10.55(1H, s)

【0146】実施例16



【0151】融点: 124~128°C (発泡)

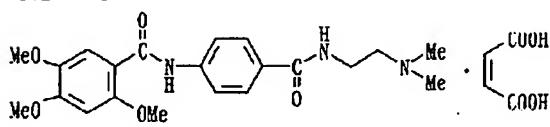
MS (FAB) m/z: 402 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1653, 1609H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.46~2.51(8H, m), 2.92~2.96(2H, m), 3.54~3.57(2H, m), 3.84~4.02(9H, m), 6.54~6.63(3H, m), 7.22~7.27(2H, m), 7.39~7.43(2H, m), 7.50~7.53(3H, m), 7.75~7.76(1H, m), 7.89~7.94(3H, m), 8.08~8.27(1H, m), 9.93(1H, s), 12.03~12.21(2H, m)

【0152】実施例18

N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]アニリン・マレイン酸塩

【0153】

【化28】

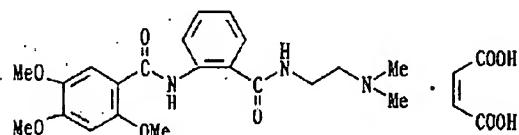


N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-2-

[(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]アニリン・マレイン酸塩

【0147】

【化26】



【0148】融点: 160~170°C

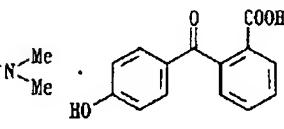
MS (FAB) m/z: 402 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3530, 3287, 2945, 2702, 1662, 1648, 1608H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.84(6H, s), 3.20~3.50(4H, m), 3.60~3.95(2H, m), 3.76(3H, s), 3.90(3H, s), 4.06(3H, s), 6.02(2H, s), 6.81(1H, s), 7.18(1H, dt), 7.47~7.55(1H, m), 7.56(1H, s), 7.70(1H, dd), 8.65(1H, dd), 8.77(1H, t), 11.83(1H, s)

【0149】実施例17

N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-3-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]アニリン・ヒベンズ酸塩

【0150】

【化27】



【0154】融点: 185~186°C

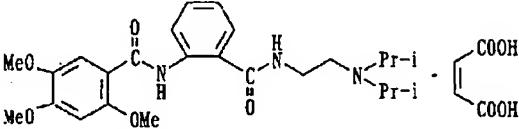
MS (FAB) m/z: 402 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3345, 3250, 1664, 1650, 1620, 1600H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.85(6H, s), 3.20~3.50(4H, m), 3.55~3.64(2H, m), 3.76(3H, s), 3.89(3H, s), 4.00(3H, s), 6.02(2H, s), 6.83(1H, s), 7.40(1H, s), 7.86(4H, s), 8.60(1H, t), 10.19(1H, s)

【0155】実施例19

N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-2-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]アニリン・マレイン酸塩

【0156】

【化29】



【0157】融点: 166.5~167.2°C



【0172】融点: 130~131°C

MS (FAB) m/z: 403 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3422, 1663, 1615, 1541, 1522

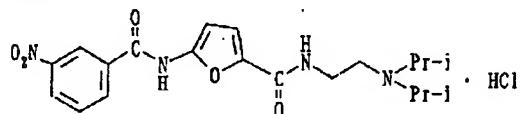
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42(6H, d), 1.50(6H, d), 3.15~3.25(2H, m), 3.55~3.70(2H, m), 3.80~3.90(2H, m), 6.73(1H, d), 7.23(1H, d), 8.17~8.33(4H, m), 8.55~8.65(1H, m), 10.35(1H, brs), 11.38(1H, s)

【0173】実施例25

2-[N-(3-ニトロベンゾイル)アミノ]-5-[2-ジイソプロピルアミノエチル]アミノカルボニル]フラン・塩酸塩

【0174】

【化35】



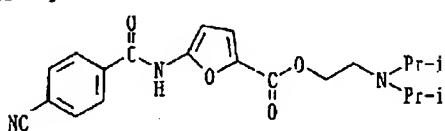
【0178】融点: 116~120°C (発泡)  
 MS (FAB) m/z: 373 (MH<sup>+</sup>)  
 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3231, 1665, 1537  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.01~1.08(12H, m), 2.58~2.64(2H, m), 3.00~4.00(7H, m), 6.45(1H, d), 6.57(1H, s), 6.75~6.77(1H, m), 7.12~7.14(4H, m), 8.14(1H, brs), 11.29(1H, s)

【0179】実施例27

2-[N-(4-シアノベンゾイル)アミノ]-5-[2-(ジイソプロピルアミノ)エトキシ]カルボニル]フラン

【0180】

【化37】

【0181】MS (FAB) m/z: 384 (MH<sup>+</sup>)IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 2361, 1719, 1686

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.99~1.04(12H, m), 2.71~2.76(2H, m), 2.99~3.05(2H, m), 4.18(2H, t), 6.70~6.72(1

実施例6の化合物

酢酸ナトリウム

酢酸 (pH5.8に調整用)

蒸留水

上記処方で常法により注射剤とした。

【0185】

【0175】融点: 136~138.5°C

MS (FAB) m/z: 403 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3300, 1682, 1630, 1530

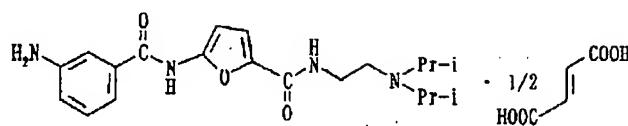
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.31(6H, d), 1.34(6H, d), 3.10~3.20(2H, m), 3.55~3.70(4H, m), 6.58(1H, d), 7.33(1H, d), 7.80~7.87(1H, m), 8.42~8.48(2H, m), 8.70~8.80(1H, m), 8.87~8.88(1H, m), 9.74(1H, brs), 12.12(1H, s)

【0176】実施例26

2-[N-(3-アミノベンゾイル)アミノ]-5-[2-ジイソプロピルアミノエチル]アミノカルボニル]フラン・1/2フマル酸塩

【0177】

【化36】



H, m), 7.20~7.24(1H, m), 7.80~7.83(2H, m), 8.07~8.16(2H, m), 10.70~11.30(1H, m)

【0182】製剤例1

実施例1の化合物	20 g
乳糖	315 g
トウモロコシデンプン	125 g
結晶セルロース	25 g

上記成分を均一に混合し、7.5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液200mlを加え、押出し造粒機により、直徑0.5mmスクリーンを用いて顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥して顆粒剤とした。

【0183】製剤例2

実施例2の化合物	20 g
乳糖	100 g
トウモロコシデンプン	36 g
結晶セルロース	30 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 g
ステアリン酸マグネシウム	4 g

上記組成の成分を均一に混合し、单発打錠機にて直徑7.5mmの杵で1錠200mgの錠剤とした。

【0184】製剤例3

100mg

2mg

適量

適量

計10ml/バイアル

【発明の効果】本発明の化合物は消化管運動を顕著に亢進することにより消化管運動障害を改善し、しかも高い

安全性を示すことから各種消化管運動障害の予防・治療 等に有用である。

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K	31/425	A 6 1 K	31/425
C 0 7 D	213/81	C 0 7 D	213/81
263/48		263/48	
277/56		277/56	
307/54		307/54	
333/38		333/38	
417/12	2 3 3	417/12	2 3 3
(72) 発明者 栗本 忠			
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内			
(72) 発明者 上木 茂			
埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内			